

- [11] 黄爱英, 刘小兰, 胡孟泉, 等. 银杏达莫注射液治疗不稳定型心绞痛的疗效观察[J]. 中国现代药物应用, 2007, 1(12): 37-38.

[12] 郭磊, 冯东泽, 张保朝, 等. 疏血通注射液对急性脑梗死患者血脂的影响及作用机制[J]. 中国实验方剂学杂志, 2014, 20(14): 197-200.

[13] 赵文婷, 张波, 李湘晖, 等. 疏血通注射液对大鼠细胞色素 P450 酶 6 种亚型活性的影响[J]. 中药新药与临床药理, 2012, 23(4): 445-449.
- [14] 殷运收, 田中臣. 低分子肝素联合疏血通注射液治疗慢性肺心病急性发作疗效观察[J]. 中国生化药物杂志, 2011, 32(2): 156-157.

[15] Dohi T, Miyauchi K, Ohkawa R, et al. Increased circulating plasma lysophosphatidic acid in patients with acute coronary syndrome[J]. Clin Chim Acta, 2012, 413(1): 207-212.

[16] 王国瑜, 周广喜. 大动脉粥样硬化性卒中与脑小血管病患者血小板 PAC-1、CD62P 阳性率和血清血小板因子 4 水平的差异[J]. 国际脑血管病杂志, 2011, 19(2): 95-100.

荟萃分析灯盏花素联合甲钴胺治疗糖尿病周围神经病变的安全性与有效性

张文锦¹, 赵进东², 郭呈林², 杜雪¹, 杨雪¹, 方朝晖^{2*}

(1. 安徽中医药大学研究生院, 安徽 合肥 230031; 2. 安徽中医药大学第一附属医院内分泌科, 安徽省中医药科学院, 安徽 合肥 230038)

摘要: **目的** 系统分析灯盏花素联合甲钴胺治疗糖尿病周围神经病变的安全性与有效性。**方法** 依据 PICOS [patient (患者), intervention (干预), comparison (对比), outcome (结果), study (研究类型)] 原则, 通过电子检索和人工检索综合检索公开发表及未公开发表的中文或英文相关灯盏花素联合甲钴胺治疗糖尿病周围神经病变的随机对照试验文献。检索年限均 1990 至 2015 年 8 月。按照纳入标准和排除标准筛选文献, 提取资料 and 进行质量评价后, 使用采用 RevMan 5.2 软件进行分析。**结果** 纳入 18 个随机对照试验, Meta 分析结果显示灯盏花素联合甲钴胺治疗组总体有效率及改善神经感觉和运动传导速度上均优于对照组, 并具有良好的安全性。**结论** 灯盏花素联合甲钴胺作为糖尿病周围神经病变的临床治疗的选择, 优于单用甲钴胺及丹参注射液联合维生素 B₁₂ 及 B₁ 的治疗并且有着良好的安全性。

关键词: Meta 分析; 灯盏花素; 甲钴胺; 糖尿病周围神经病变

中图分类号: R287 **文献标志码:** A **文章编号:** 1001-1528(2016)05-0996-10

doi:10.3969/j.issn.1001-1528.2016.05.008

Meta-analysis of the safety and effect of breviscapine combined with mecobalamin for diabetic peripheral neuropathy

ZHANG Wen-jin¹, ZHAO Jin-dong², GUO Cheng-lin², DU Xue¹, Yang Xue¹, FANG Zhao-hui^{2*}

(1. Graduated School of Anhui University of Traditional Chinese Medicine, Hefei 230031, China; 2. Department of Endocrine, The First Hospital Affiliated to Anhui University of Traditional Chinese Medicine; Anhui Provincial Academy of Science of Traditional Chinese Medicine, Hefei 230038, China)

KEY WORDS: Meta-analysis; breviscapine; mecobalamin; diabetic peripheral neuropathy

糖尿病周围神经病变 (diabetic peripheral neuropathy, DPN), 是糖尿病所致神经系统损害中最

常见的一种, 以四肢远端感觉、运动障碍为主要临床特征, 表现为肢体麻木、挛急疼痛, 肌肉无力和

收稿日期: 2015-09-14

基金项目: 中医药部门公共卫生服务补助资金中医药标准制修订项目 (SATCM-2015-BZ098); 国家自然科学基金 (81573944); 国家中医药管理局国家基本公共卫生服务项目 (20131012)

作者简介: 张文锦 (1990—), 女, 硕士生, 研究方向为中西医结合防治内分泌疾病。E-mail: zhang0551wenjin@163.com

* 通信作者: 方朝晖 (1967—), 男, 博士, 教授, 主任医师, 博士生导师, 研究方向为中医药防治代谢内分泌疾病。Tel: (0551) 62838506, E-mail: fangzhaoahui1111@163.com

萎缩、腱反射减弱或消失等。按其临床表现分为远端对称性多发性神经病变、局灶性单神经病变（或称单神经病变）、非对称性多发局灶性神经病变、多发神经根病变^[1]。中医称之为“消渴痹证”，其主要的病因病机为消渴日久，耗伤气阴，阴阳气血亏虚，血行瘀滞，脉络痹阻所致，属本虚标实证。病位在肌肤、筋肉、脉络，内及肝、肾、脾等脏腑，以气血阴阳亏虚为本，痰瘀阻络为标^[2]。糖尿病是一个世界性的公共卫生问题，目前影响全球近 3 亿 8 千 2 百万人，而这个数字到 2025 年将上升到 5 亿 9 千 2 百万^[3]。其中 60% ~ 70% 的糖尿病患者并发有神经病变，影响着全身各个器官的功能，这些并发症是影响 2 型糖尿病患者死亡率的主要因素^[4-5]。故在控制血糖的基础上，有效控制糖尿病患者的周围神经病变，不仅可以改善患者的生活质量同时对于延长寿命有着重要意义。目前，对于 DPN 的防治以营养神经为主，以维生素 B 族类药物甲钴胺为主要代表，其有一定的疗效。中医药基于血瘀为标，用活血化瘀药物通过改善微循环，促进神经组织增生，对 DPN 有确切的疗效^[6]。近年有大量关于甲钴胺联合活血化瘀类中成药治疗 DPN 的研究报告，国内有学者对丹参注射液联合甲钴胺^[7]、葛根素注射液^[8]及川芎嗪注射液联合甲钴胺^[9]治疗 DPN 进行了系统评价。灯盏花素注射液治疗 DPN 的系统分析，国内尚无报道，国外文献虽然^[10]有对此的报道，但缺乏对于同类活血化瘀药物的对比分析，以及不同干预措施的亚组分析，故本研究在国外文献报道的研究基础上完善了相关文献，同时进行了更加详尽的亚组分析，更加全面评价灯盏花素联合甲钴胺治疗 DPN 相关研究的循证医学价值。

1 研究方法

1.1 纳入标准

- 1.1.1 研究设计类型 随机对照试验（含随机而未说明具体随机方法的临床对照试验），无论是否采用盲法。
- 1.1.2 研究对象 符合 1997 年 WHO 的糖尿病诊断标准^[1]，伴有以肢体感觉、运动障碍为主的周围神经病变症状或体征，肌电图检查显示运动或感觉神经传导速度减慢。
- 1.1.3 干预措施 在常规治疗控制血糖的基础上治疗组使用灯盏花素联合甲钴胺治疗周围神经病变。
- 1.1.4 结局指标 ①有效率；②运动神经传导速度；③感觉神经传导速度；④不良反应

- 1.2 排除标准 ①动物实验；②重复发表的文章；③无法获得全文的文献。

2 检索策略

通过电子和人工检索，综合检索公开及未公开发表的中文或英文相关灯盏花素联合甲钴胺治疗周围神经病变的随机对照试验文献。电子数据库包括中国知网、万方数据库、中国生物医学文献数据库以及 PubMed、The Cochrane Library、Springer。检索年限均为 1990 至 2015 年 8 月。人工检索中医杂志、中西医结合杂志及中西医结合学报。依据循证医学检索的 PICOS 原则，按照研究对象、干预措施、对照措施、结局指标、研究设计类型确立主题词。以中国知网为例，具体检索策略见表 1。

表 1 中国知网检索策略

Tab.1 Search strategy of CNKI

序号	检索词
#1	糖尿病
#2	周围神经病变
#3	#1 AND #2
#4	灯盏花素
#5	甲钴胺
#6	弥可保
#7	#4 AND #5 OR #6
#8	#7 AND #3

3 数据收集与分析

- 3.1 选择纳入临床研究 由两名研究员根据文献类型、研究对象临床特点、和干预措施分别阅读题目和摘要，独立进行初选，排除肯定不相关文献，收集和复印所有可能相关和肯定相关文献。后阅读全文进行筛选，当两名研究员对同一篇文章意见不一致时交由第三方评价。
- 3.2 纳入研究的偏倚风险评估 两名研究员依据 Cochrane 评价手册 5.1.0 提供的偏倚风险评估工具对纳入研究进行评估。包括①随机分配方法；②分配方案是否隐藏；③是否采用盲法；④结果数据的完整性；⑤是否选择性报告研究结果；⑥其他偏倚来源。针对上述 6 个项目，给予“是”（低度偏倚）、“否”（高度偏倚）或“不清楚”（倚风险不能确定）的评价。
- 3.3 数据的提取 设计数据提取表进行预实验后，由两名研究员（一名为糖尿病专业人员，一名为非糖尿病专业人员）依据最终修改表格独立提取研究数据，数据不全时联系原文作者，研究员意见不统一时交由第三方解决。
- 3.4 统计分析 采用 RevMan 5.2 软件进行分析

计数资料采用相对危险度（RR）或比值比（OR）作为效应量，计量资料采用加权均数差（WMD）作为效应量，各效应量均给出其 95% CI。首先采用 χ^2 检验对纳入研究进行异质性检验。若不存在异质性或者异质性较小（ $P\leq 50\%$ ， $P\geq 0.1$ ），则采用固定效应模型进行 Meta 分析；若存在异质性（ $F>50\%$ ， $P<0.1$ ），则首先应分析异质性原因。若无临床异质性，则采用随机效应模型进行 Meta 分析，若存在临床异质性，分析异质性原因，必要时进行亚组分析。

4 结果

4.1 文献检索结果 计算机及人工检索共检索出 72 篇文章，阅读标题后由于重复排除 37 篇，阅读全文后排除 22 篇，最后纳入 18 项^[11-28] 随机对照试验。文献筛选流程及结果见图 1。

4.2 纳入研究一般情况及方法质量学评价 18 项研究共计纳入 1 322 名患者。所有研究均为单中心随机对照试验，研究地点均在中国。13 项研究^[12,14-15,17-19,21-26,28] 为灯盏花素联合甲钴胺与单用甲钴胺的随机对照研究，3 项研究^[11,16,20] 为灯盏花素联合甲钴胺与丹参注射液联合维生素 B₁₂ 及 B₁ 的对照研究，分别仅有 1 项研究为盏花素联合甲钴胺与

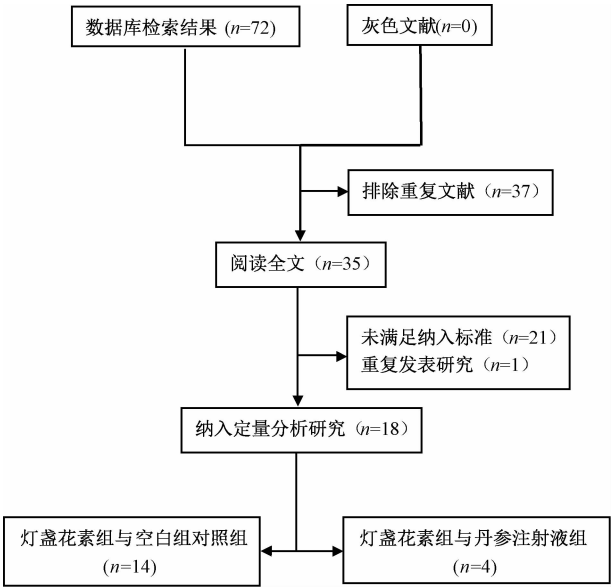


图 1 文献筛选流程图

Fig. 1 Flowchart of literature screening

单用灯盏花素^[27] 以及盏花素联合甲钴胺与单用丹参注射液^[13] 的随机对照研究。纳入研究一般情况见表 2。所有研究均提及了随机，但仅有 1 项研究提及具体的随机方法，所有研究均未使用盲法。纳入研究方法质量学评价见图 2。

表 2 纳入研究资料
Tab. 2 Data on included studies

纳入研究	例数 (T/C)	性别 (男/女)	年龄/ 岁	干预措施	疗程 /周	结局 指标
贾宝珍 2010 ^[11]	30/30	52/8	58 ~ 80	B 20 mL 静滴 + M 500 μg 肌注 qd	DS 20 mL 静滴 + 维生素 B ₁₂ 500 μg 肌注 qd	2 ①④
兰海平 2007 ^[12]	43/39	39/43	50 ~ 57	B 150 mg 静滴 + M 500 μg 肌注 qd	M 500 μg 肌注 qd	4 ①②③
李新英 2011 ^[13]	112/82	114/80	45 ~ 79	B(剂量不详) + M 500 μg 静滴 qd	DS 20 mL 静滴 qd	3 ①②③
刘安宁 2006 ^[14]	34/34	38/30	32 ~ 70	B 40 mg + M 1 000 μg 静滴 qd	M 1 000 μg 静滴 qd	4 ①②③
周德亮 2009 ^[15]	33/32	36/29	33 ~ 78	B 40 mg 静滴 + M 500 μg 肌注 qd	M 500 μg 肌注 qd	2 ①④
王金萍 2007 ^[16]	32/32	32/32	40 ~ 78	B 50 mg + M 500 μg 静滴 qd	DS 20 mL 静滴 + 维生素 B ₁₂ 500 μg, 维生素 B ₁ 100 mg 肌注 qd	4 ①②③④
金立 2010 ^[17]	35/35	39/31	46 ~ 77	B 20 mL 静滴 + M 500 μg 肌注 qd	M 500 μg 肌注 qd	4 ①②③
彭乙华 2012 ^[18]	48/40	46/42	38 ~ 72	B 75 mg + M 1 000 μg 静滴 qd	M 1 000 μg 静滴 qd	2 ①②③
周琳 2003 ^[19]	32/32	31/33	55 ~ 57	B 30 mL 静滴 + M 500 μg 肌注 qd	M 500 μg 肌注 qd	3 ①②③④
李桃英 2005 ^[20]	32/30	35/27	50 ~ 74	B 50 mg + M 500 μg 静滴 qd	DS 20 mL 静滴 + 维生素 B ₁₂ 500 μg, 维生素 B ₁ 100 mg 肌注 qd	4 ①④
李鸿娟 2004 ^[21]	18/18	22/14	43 ~ 71	B 50 mg 静滴 + M 500 μg 肌注 qd	M 500 μg 肌注 qd	8 ①②③
王凤清 2013 ^[22]	34/34	31/37	40 ~ 75	B 100 mg 静滴 qd + M 0.5 mg 口服 tid	M 0.5 mg 口服 tid	4 ①④

续表 2

纳入研究	例数 (T/C)	性别 (男/女)	年龄/ 岁	干预措施		疗程 /周	结局 指标
辛建勋 2006 ^[23]	40/22	40/22	42 ~ 76	B 30 mL 静滴 + M 500 μg 肌注 qd	M 500 μg 肌注 qd + 口服维生素 B ₁₂ , 维生素 B ₁ 100 mg	8	①
张慧敏 2012 ^[24]	30/30	39/21	43 ~ 81	B 50 mg 静滴 qd + M 0.5 mg 口服 tid	M 0.5mg 口服 tid	4	①④
冯博 2009 ^[25]	46/45	50/41	65 ~ 85	B 20 mL + M 1 000 μg 静滴 qd	M 1 000 μg 静滴 qd	4	①
李国霞 2001 ^[26]	22/22	19/25	41 ~ 76	B 20 mL 静滴 + M 500 μg 肌注 qd	M 500 μg 肌注 qd	2	①
李逢时 2002 ^[27]	30/28	32/26	61.5 (平均)	B 50 mg 静滴 + M 500 μg 肌注 qd	B 50 mg 静滴	4	①
石雨时 2013 ^[28]	45/45	48/42	34 ~ 70	B 50 mg 静滴 qd + M 0.5 mg 口服 tid	M 0.5 mg 口服 tid	6	①②③④

注：T 为治疗组，C 为对照组；灯盏花素（brevescapine，B），甲钴胺（mecobalamin，M），丹参注射液（Dan-Shen，DS）；①有效率，②运动神经传导速度，③感觉神经传导速度，④不良反应

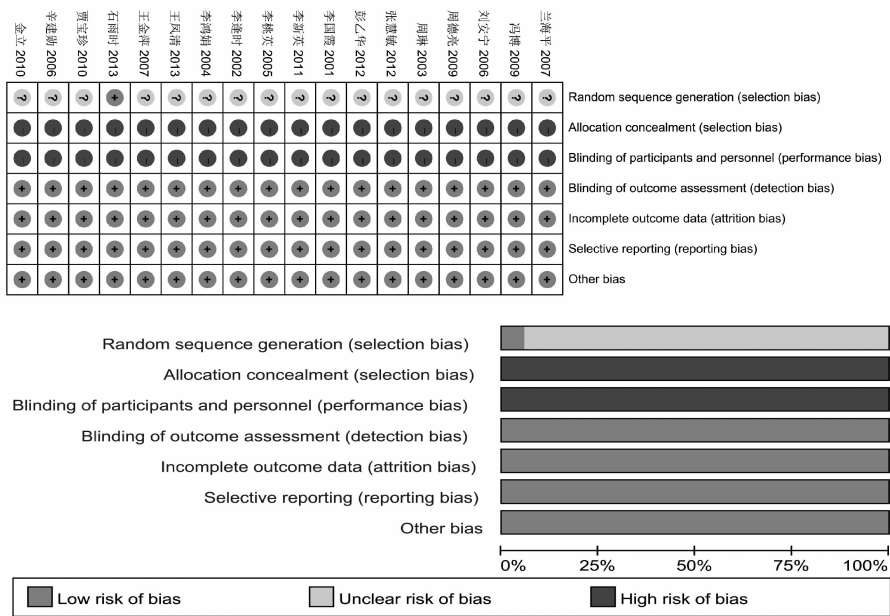


图 2 偏倚风险评估结果
Fig. 2 Summary results of risk of bias

4.3 Meta 分析结果

4.3.1 有效率 所有研究^[11-28]均报告了有效率，其中 14 个研究^[11-13,15-18,20,22-26,28]均采用了有效、显效、无效的等级评价方式，虽然有效及显效评价标准不一，但在无效的评价标准上评价标准一致，故将以上研究合并进行 Meta 分析，各研究间无统计学异质性 ($P=0.97$, $I^2=0\%$)，采用固定效应模型进行分析，结果差异有统计学意义 [$RR=1.33$, $95\% CI (1.25, 1.42)$, $P<0.000 01$]，结果提示治疗组总有效率优于对照组。根据对照组不同的干预措施，进行了灯盏花素 + 甲钴胺与甲钴胺及灯盏

花素与丹参注射液联合维生素 B₁₂、维生素 B₁ 的亚组分析。共有 11 项研究^[12,15,17-18,22-26,28]采用了灯盏花素 + 甲钴胺与甲钴胺的对照，Meta 分析显示，各研究间无统计学异质性 ($P=0.96$, $I^2=0\%$)，采用固定效应模型进行分析，结果显示差异有统计学意义 [$RR=1.32$, $95\% CI (1.22, 1.42)$, $P<0.000 01$]，结果提示灯盏花素联合甲钴胺总体疗效优于单用甲钴胺治疗。共有 3 项研究^[11,16,20]采用了灯盏花素联合甲钴胺与丹参注射液联合维生素 B₁₂、维生素 B₁ 的对照研究，Meta 分析显示，各研究间无统计学异质性 ($P=0.88$, $I^2=0\%$)，采用

固定效应模型进行分析,结果显示差异有统计学意义 [RR = 1.44, 95% CI (1.20, 1.72), $P < 0.0001$], 结果提示灯盏花素联合甲钴胺组总体疗效优于丹参注射液联合维生素 B₁、维生素 B₁₂ 组。在不同疗程的亚组分析中,仅疗程为 2 周的 4 项研究^[11,15,18,26]和疗程为 4 周的 7 项研究^[12,16-17,20,22,24-25]符合合并标准,Meta 分析结果显示,疗程 2 周各研究间无统计学异质性 ($P = 0.47$, $I^2 = 0\%$),采用固定效应模型进行分析,结果显示,差异有统计学意义 [RR = 1.31, 95% CI (1.16, 1.48), $P < 0.0001$]; 疗程 4 周各研究间无统计学异质性 ($P = 0.98$, $I^2 = 0\%$),采用固定效应模型进行分析,结果显示差异有统计学意义 [RR = 1.38, 95% CI (1.24, 1.53), $P < 0.0001$], 结果提示在灯盏花素联合甲钴胺治疗糖尿病周围神经病变,在治疗 2 周及 4 周后均能取得良好的有效率 (Meta 分析结果见图 3)。

4.3.2 神经感觉传导速度 共有 9 个研究^[12-14,16-19,21,28]报道了神经感觉传导速度,其中涉及胫神经、腓总神经、正中神经及尺神经。共有 4 个研究^[12,14,19,21]报道了胫神经的感觉传导速度,Meta 分析显示,各研究间无统计学异质性 ($P = 0.88$, $I^2 = 0\%$),采用固定效应模型进行分析,结果显示差异有统计学意义 [WMD = 3.80, 95% CI (2.77, 4.82), $P < 0.0001$], 结果提示治疗组对于患者的胫神经的感觉传导速度优于对照组。6 个研究^[12,14,16-18,28]报道了腓总神经感觉传导速度,Meta 分析显示,各研究间存在统计学异质性 ($P = 0.003$, $I^2 = 72\%$),采用随机效应模型进行分析,结果显示差异有统计学意义 [WMD = 4.22, 95% CI (3.15, 5.30), $P < 0.0001$], 结果提示治疗组对于患者的腓总神经的感觉传导速度优于对照组。6 个研究^[13,16-19,28]报道了正中神经感觉传导速度,Meta 分析显示,各研究间存在统计学异质性 ($P < 0.0001$, $I^2 = 96\%$),采用随机效应模型进行分析,结果显示差异有统计学意义 [WMD = 5.03, 95% CI (2.23, 7.83), $P = 0.0004$], 结果提示治疗组对于患者的正中神经的感觉传导速度优于对照组。共有 2 个研究^[19,28]报道了尺神经的感觉传导速度,Meta 分析显示,各研究间无统计学异质性 ($P = 0.42$, $I^2 = 0\%$),采用固定效应模型进行分析,结果显示差异有统计学意义 [WMD = 2.53, 95% CI (1.45, 3.61), $P < 0.0001$], 结果提示治疗组对于患者的尺神经的感觉传导速度优于

对照组 (Meta 分析结果见图 4)。

4.3.3 神经运动传导速度 共有 9 个研究^[12-14,16-19,21,28]报道了神经运动传导速度,其中涉及胫神经、腓总神经、正中神经及尺神经。共有 4 个研究^[12,14,19,21]报道了胫神经的运动传导速度,Meta 分析显示,各研究间存在统计学异质性 ($P < 0.0001$, $I^2 = 89\%$),采用随机效应模型进行分析,结果显示差异有统计学意义 [WMD = 5.86, 95% CI (2.13, 9.60), $P = 0.002$], 结果提示治疗组对于患者的胫神经的运动传导速度优于对照组。6 个研究^[13,16-19,28]报道了腓总神经运动传导速度,Meta 分析显示,各研究间存在统计学异质性 ($P < 0.0001$, $I^2 = 95\%$),采用随机效应模型进行分析,结果显示差异有统计学意义 [WMD = 4.77, 95% CI (2.43, 7.10), $P < 0.0001$], 结果提示治疗组对于患者的腓总神经的运动传导速度优于对照组。6 个研究^[13,16-19,28]报道了正中神经运动传导速度,Meta 分析显示,各研究间存在统计学异质性 ($P < 0.0001$, $I^2 = 96\%$),采用随机效应模型进行分析,结果显示差异有统计学意义 [WMD = 5.73, 95% CI (2.56, 8.89), $P = 0.0004$], 结果提示治疗组对于患者的正中神经的运动传导速度优于对照组。共有 2 个研究^[19,28]报道了尺神经的运动传导速度,Meta 分析显示,各研究间无统计学异质性 ($P < 0.0001$, $I^2 = 96\%$),采用固定效应模型进行分析,结果显示差异无统计学意义 [WMD = 5.87, 95% CI (-0.88, 12.62), $P = 0.09$], 结果提示治疗组对于患者的尺神经的运动传导速度与对照组无明显差异 (Meta 分析结果见图 5)。

4.3.4 不良反应 所有纳入研究中有 8 项研究^[11,15-16,19-20,22,24,28]报道了不良反应,其余 10 项研究^[12-14,17-18,21,23,25-27]未提及。在不良反应的报道中,有 7 项研究^[11,15-16,19-20,24,28]结果显示治疗组和对照组均未出现明显不良反应;仅 1 项研究^[22]在治疗组和对照组分别报道了 2 例和 3 例不良反应,但具体症状未没有说明,且不良反应组间无统计学差异。综上所述,灯盏花素联合甲钴胺治疗及单用甲钴胺治疗糖尿病周围神经病变有着良好的安全性。

4.4 敏感性分析 在逐一剔除总有效率研究中的各个研究后发现,剔除任意研究不影响整体研究结果,提示本研究稳定性较好。

4.5 偏倚风险分析 总有效率漏斗图分析结果显

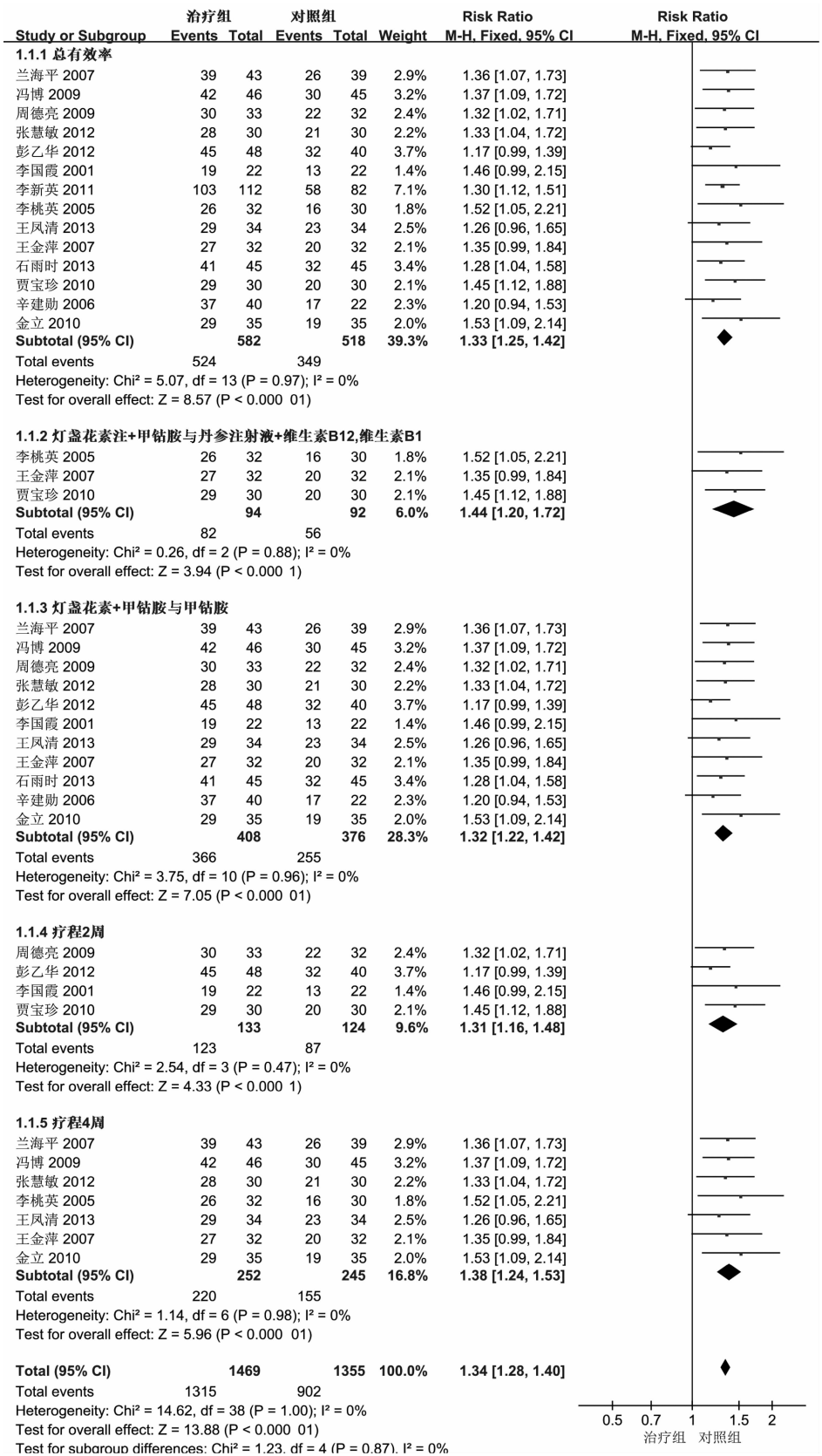


图 3 有效率 Meta 分析

Fig. 3 Meta-analysis of effective rate

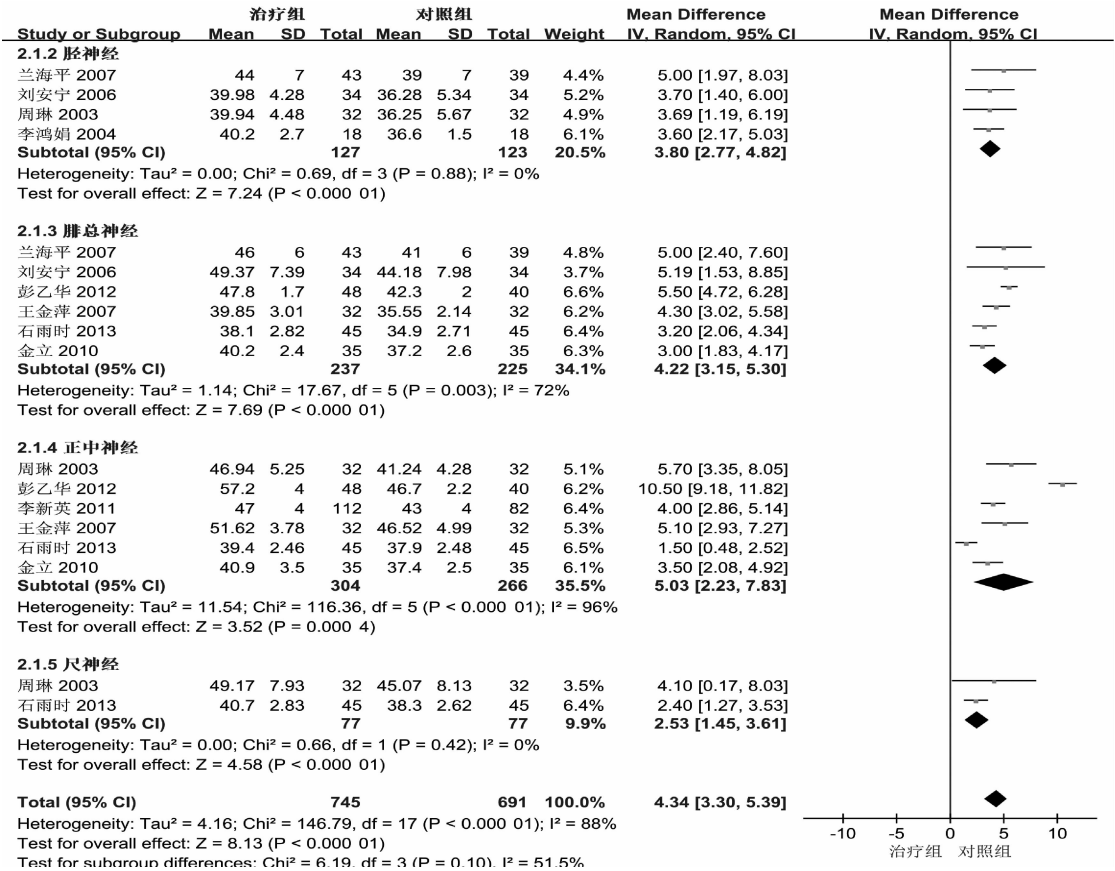


图 4 神经感觉传导速度 Meta 分析

Fig. 4 Meta-analysis of sensory nerve conduction velocity

示，研究分布不对称，提示可能存在发表偏倚或方法学质量低下。见图 6。

5 讨论

基于本研究结果得出：第一，灯盏花素联合甲钴胺治疗糖尿病周围神经病变优于单用甲钴胺治疗；第二，灯盏花素联合甲钴胺治疗糖尿病周围神经病变优于丹参注射液联合维生素 B₁、维生素 B₁₂；第三，灯盏花素联合甲钴胺治疗糖尿病周围神经病变对于胫神经、腓总神经、尺神经及正中神经的感觉及运动传导速度优于单用甲钴胺治疗组；第四，灯盏花素联合甲钴胺治疗糖尿病周围神经病变在治疗 2 周及 4 周均能取得良好的有效率；第五，灯盏花素联合甲钴胺治疗糖尿病周围神经病变有着良好的安全性。

糖尿病周围神经病变，主要是以糖尿病神经纤维再生能力减弱、神经轴突阶段性脱髓鞘的病理改变为主，但其具体的发病机制尚不明确^[29]，可能与代谢紊乱、非酶促糖基化、微小血管病变引起的神经缺血缺氧等因素有密切关系，其中醛糖介导的多元醇激活途径引起的 ATP 减少，使得神经元活

动缺乏足够的能量来源，加之微血管病变引起的神经组织缺血缺氧进一步加重了神经系统的病变，这种病变主要以原发性轴索变性和继发性脱髓鞘表现为^[30]。同时中医认为，糖尿病周围神经病变主要由于素体阴虚，复因病久失治，饮食不节，情志失调，劳欲过度等因素所致，其病机主要为阴虚血瘀，病理可概括为虚和瘀，虚为气阴亏虚，瘀为瘀血阻络，因虚致瘀，虚瘀错杂，以虚为本，以瘀为标，贯穿于糖尿病周围神经病变始终^[31]。近年中西结合治疗糖尿病周围神经病变受到广大学者的关注^[32]，并且在中西结合治疗糖尿病周围神经病变的研究中取得一定进展^[33-34]。甲钴胺又名甲基维生素 B₁₂，属于维生素 B₁₂类。其主要药理作用为：易为神经细胞的亚微结构如细胞核线粒体等所摄取、促进神经细胞内核酸和蛋白质的合成、促进髓鞘磷脂合、促进轴浆转运和轴突再生、加速突触传递的恢复和脑内乙酰胆碱含有量的正常化和促进神经再生的功能^[35]，目前，已被广泛运用于糖尿病周围神经病变的治疗，并且有着高质量的循证医学支持^[36]。灯盏花素是从菊科植物短葶飞蓬的干燥

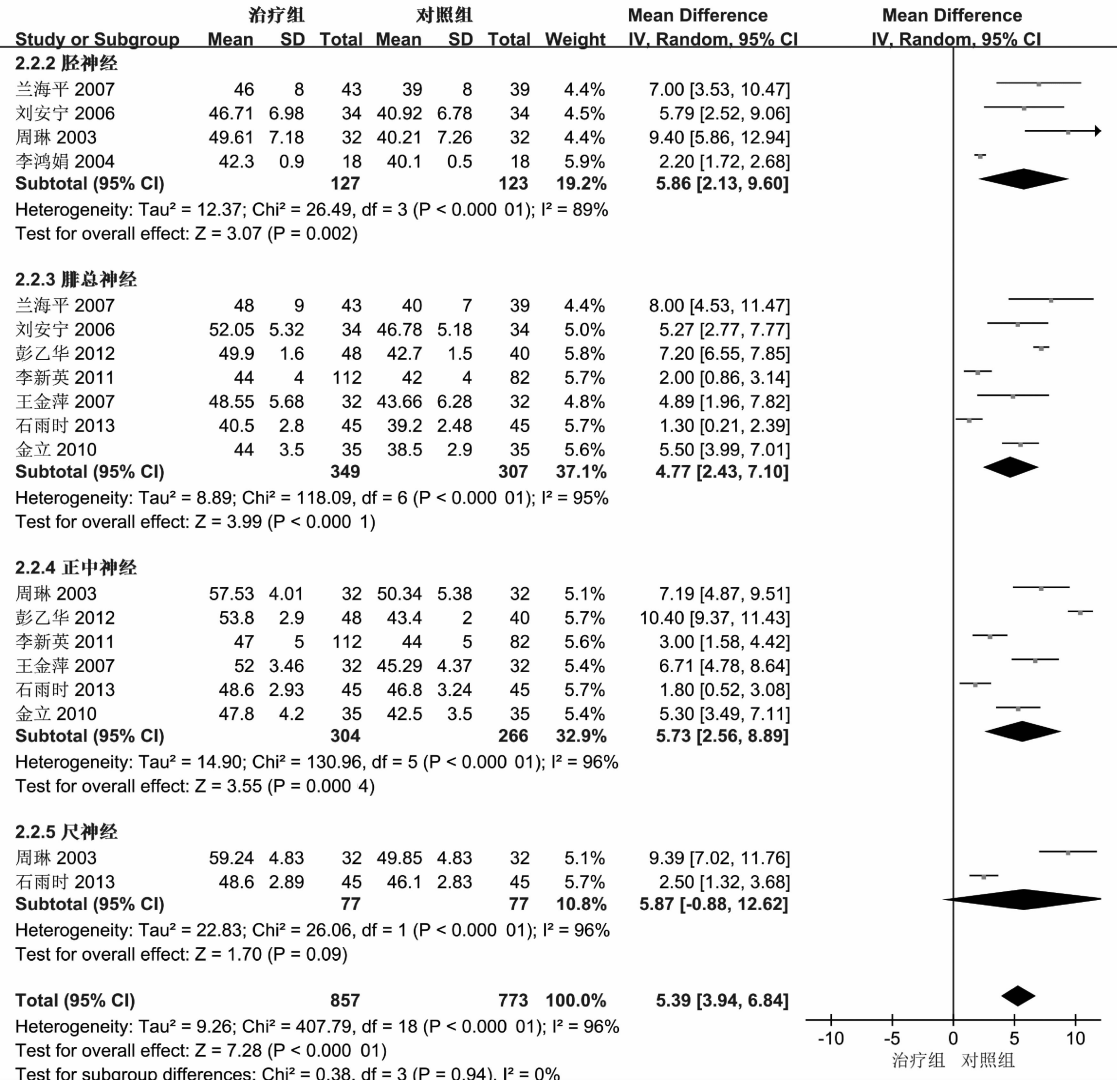


图5 神经运动传导速度 Meta 分析

Fig. 5 Meta-analysis of nerve motor conduction velocity

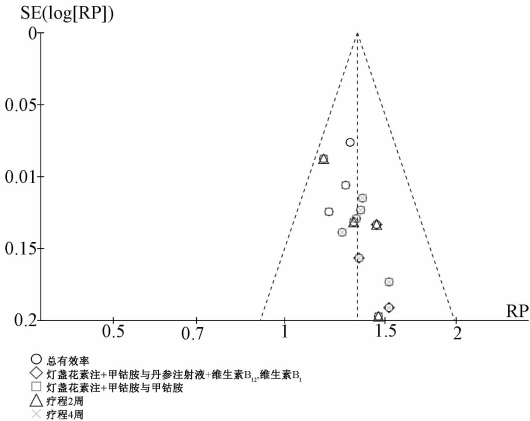


图6 有效率漏斗图

Fig. 6 Funnel plot of effective rate

全草中提取的黄酮类有效成分，现代药理研究表明灯盏花具有扩张血管、改善微循环、增强局部血

流、抗凋亡等作用^[37]。同时早期研究证实，灯盏花素对实验性2型糖尿病大鼠周围神经损害有一定防治作用^[38]。近年灯盏花素亦被广泛用于糖尿病周围神经病变的治疗^[39-40]。并且基于本研究结果，相较于已被糖尿病周围神经病变中医诊疗规范初稿^[2]纳入作为基础治疗的丹参注射液有着更好的疗效。故灯盏花素联合甲钴胺也可以作为治疗糖尿病周围神经病变的另一有效途径。

本研究纳入的18篇文献质量偏低，但基线一致，对于存在异质性的合并分析进行了亚组分析，在保证纳入研究质量的同时，保证了所分析的数据的稳定性，敏感性分析结果证明了这一点。本研究的局限性：（1）所有研究盲法及分配隐藏均不清楚，存在偏倚风险；（2）由纳入研究疗程及对照组干预措施不一致，虽然进行了相关亚组分析，但

由于纳入研究结局指标不符合合并要求,未能进行 3、6、8 周疗程的亚组分析,使得分析结果存在局限性。(3) 在感觉及运动神经传导速度的分析过程中,未能分析出其异质性原因,导致结果质量下降。虽然本研究存在一定的偏倚风险,但是我们在研究过程尽可能的避免了偏倚的产生,对于相关可解释的异质性进行了亚组分析,因此本研究结果具有一定的指导临床决策价值。

对于临床决策的价值:对于糖尿病周围神经病变患者,灯盏花素联合甲钴胺的治疗方案相较于丹参注射液及单用甲钴胺的治疗方案可以使患者获益。未来研究方向:(1) 开展大样本、多中心的、双盲的随机对照试验,增加相关终点指标的研究;(2) 开展相关同类药物如丹参注射液、川芎嗪注射液及灯盏花素注射液联合甲钴胺治疗糖尿病周围神经病变的双盲、随机对照研究,为临床决策提供更多的循证医学依据。

参考文献:

[1] 胡仁明,樊东升. 糖尿病周围神经病变诊疗规范征求意见稿[J]. 中国糖尿病杂志, 2009, 17(8): 638-640.

[2] 庞国明,闫 镭,朱 璞,等. 糖尿病周围神经病变中医诊疗规范初稿[J]. 中华中医药杂志, 2010, 25(2): 260-264.

[3] International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas [M/OL]. 6th ed. 2013. <http://www.idf.org/diabetesatlas>

[4] Khandoker A H, Jelinek H, Moritani T, et al. Association of cardiac autonomic neuropathy with alteration of sympatho-vagal balance through heart rate variability analysis[J]. *Med Eng Phys*, 2010, 32(2): 161-167.

[5] Spallone V, Ziegler D, Freeman R, et al. Cardiovascular autonomic neuropathy in diabetes: clinical impact, assessment, diagnosis, and management [J]. *Diabetes Metab Res Rev*, 2011, 27(7): 639-653.

[6] 万 芳,付达金,李文斌,等. 糖尿病周围神经病变治疗研究进展[J]. 中国老年学杂志, 2012, 12(23): 5360-5361.

[7] 方朝晖,赵进东,牛云飞,等. 丹参注射液与甲钴胺联合对糖尿病性周围神经病变患者神经传导速度作用的系统评价[J]. 成都中医药大学学报, 2015, 38(1): 126-129.

[8] Wu J, Zhang X, Zhang B. Efficacy and safety of puerarin injection in treatment of diabetic peripheral neuropathy: a systematic review and Meta-analysis of randomized controlled trials [J]. *J Tradit Chin Med*, 2014, 34(4): 401-410.

[9] 伍志勇,龙亚秋,聂玲辉,等. 川芎嗪联合甲钴胺治疗糖尿病周围神经病变的系统评价[J]. 中国实验方剂学杂志, 2012, 18(14): 286-290.

[10] Zheng C, Ou W, Shen H, et al. Combined therapy of diabetic peripheral neuropathy with breviscapine and mecobalamin; a

systematic review and a Meta-analysis of Chinese studies[J]. *Biomed Res Int*, 2015, 11(5): 680-691.

[11] 贾宝珍. 灯盏花加弥可保治疗 2 型糖尿病周围神经病变疗效分析[J]. 中国误诊学杂志, 2010, 10(24): 5896.

[12] 兰海平,吴复琴. 灯盏花联合甲钴胺治疗糖尿病周围神经病变疗效观察[J]. 现代中西医结合杂志, 2007, 16(31): 4641-4642.

[13] 李新英. 灯盏花联合甲钴胺治疗糖尿病周围神经病变疗效观察[J]. 河北医药, 2011, 33(12): 1848-1849.

[14] 刘安宁,张高生. 灯盏花联合甲钴胺治疗糖尿病周围神经病变疗效观察[J]. 基层医学论坛, 2006, 10(11B): 993-994.

[15] 周德亮. 灯盏花素联合甲钴胺治疗糖尿病周围神经病变[J]. 中国现代医生, 2009, 47(4): 79-80.

[16] 王金萍. 灯盏花素联合甲钴胺治疗糖尿病周围神经病变的疗效观察[J]. 临床荟萃, 2007, 22(10): 745-746.

[17] 金 立,徐红双,田霖林,等. 灯盏花素联合甲钴胺治疗糖尿病周围神经病变的临床研究[J]. 中国实用医药, 2010, 5(17): 26-27.

[18] 彭乙华,曾恒礼,蔡 燕,等. 灯盏花素联合甲钴胺治疗糖尿病周围神经病变临床疗效分析[J]. 临床和实验医学杂志, 2012, 11(13): 1003-1005.

[19] 周 琳,高 方,薛耀明. 灯盏花素联合弥可保治疗 2 型糖尿病周围神经病变的疗效观察[J]. 2003, 19(9): 798-799.

[20] 李桃英,曹雪花. 灯盏花素联合弥可保治疗糖尿病周围神经病变的疗效观察[J]. 实用神经疾病杂志, 2005, 8(4): 68-69.

[21] 李鸿娟. 灯盏花素与弥可保联合治疗糖尿病周围神经病变 36 例疗效观察[J]. 实用神经疾病杂志, 2004, 7(6): 72-73.

[22] 王凤清. 灯盏花素注射液联合弥可保治疗糖尿病周围神经病变 34 例[J]. 陕西中医, 2013, 6(7): 825-826.

[23] 辛建勋. 灯盏花素注射液联合弥可保治疗糖尿病周围神经病变 62 例[J]. 中国社区医师, 2006, 8(10): 55.

[24] 张慧敏. 甲钴胺联合灯盏花素治疗糖尿病周围神经病变的临床观察[J]. 中外医疗, 2012, 19(10): 97.

[25] 冯 博,孙丰雷,冯维华,等. 弥可保合用灯盏花素治疗老年糖尿病周围神经病变的临床观察[J]. 中国自然医学杂志, 2009, 11(5): 372-373.

[26] 李国霞,刘 媛,穆庆菊. 弥可保与灯盏花联合治疗糖尿病周围神经病变 22 例疗效观察[J]. 山东医药, 2001, 41(2): 45-46.

[27] 李逢时,郭兴华,潘 焕. 弥可保与灯盏花联合治疗糖尿病周围神经病变[J]. 吉林医学, 2002, 23(4): 232-233.

[28] 石雨时,袁 艺,李如星,等. 注射用灯盏花素治疗糖尿病周围神经病变 45 例[J]. 中国实验方剂学杂志, 2013, 19(23): 271-277.

[29] 刘 杰,孙 冰,班 博,等. 芪桂类方内外合治气阴两虚兼瘀痰阻络型 2 型糖尿病周围神经病变的临床研究[J]. 中国中西医结合杂志, 2014, 9(34): 1053-1058.

[30] 施 君,张文川. 糖尿病周围神经病变发病机制的研究进

展[J]. 上海交通大学学报: 医学版, 2012, 32(1): 116-119.

[31] 张永文, 韩康生, 程 燕. 糖尿病周围神经病变的中医病因病机及证治[J]. 吉林中医药, 2014, 34(6): 561-564.

[32] 张涛静, 龚燕冰, 周 晖, 等. 糖尿病周围神经病变的中西医结合诊治[J]. 中华中医药杂志, 2014, 29(8): 2433-2436.

[33] 邢 清, 母义明, 陈 康, 等. 木丹颗粒联合甲钴胺治疗糖尿病周围神经病变的临床观察[J]. 中国糖尿病杂志, 2014, 22(8): 715-717.

[34] 陈 琳, 喻 明, 曹玉莉. 强力天麻杜仲胶囊联合甲钴胺治疗糖尿病周围神经病变观察[J]. 中成药, 2012, 34(8): 1451-1455.

[35] 胡小姜, 徐 敏. 甲钴胺的药理及临床作用[J]. 中国药师, 2000, 3(2): 100-102.

[36] 陆菊明, 谷伟军, 王卫庆, 等. 甲钴胺注射液治疗糖尿病周围神经病变的多中心临床研究[J]. 实用糖尿病杂志, 2013, 9(2): 51-54.

[37] 杨国堂, 李 辉, 吴俊珠. 灯盏花素的药动学研究进展[J]. 中国临床药理学杂志, 2012, 21(1): 61-64.

[38] 刘立新, 吴秀品, 陈立峰, 等. 灯盏花素对实验性 2 型糖尿病大鼠周围神经病变防治作用的研究[J]. 疑难病杂志, 2007, 7(10): 605-607, 641.

[39] 何红云, 邓仪昊, 朱建华. 灯盏花素注射液促进周围神经损伤修复的研究[J]. 时珍国医国药, 2013, 24(7): 1557-1559.

[40] 阮艳梅. 灯盏花素注射液治疗糖尿病周围神经病变的疗效观察[J]. 湖北中医杂志, 2011, 33(11): 35.